

**Gerinnungsstörungen und erhöhte
Blutviskosität bei Paraproteinämie,
Polycythämie und Polyglobulie**

Brigitte Ingrid Bartsch

Frankfurt am Main 1963



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551903_0019

Aus der I. Medizinischen Klinik der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

(Direktor : Prof. Dr. med. F. Hoff)

GERINNUNGSSTÖRUNGEN UND ERHÖHTE BLUTVISKOSITÄT BEI
PARAPROTEINÄMIE, POLYCYTHÄMIE UND POLYGLOBULIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Brigitte Ingrid B a r t s c h
aus Leipzig

Frankfurt am Main 1963

Dekan : Prof. Dr. J. Frey
Referent : Priv. Doz. Dr. Heinecker
Korreferent : Prof. Dr. J. Frey
Mündliche Prüfung : 17. Oktober 1963



Herrn Dr. med. K. BREDDIN aufrichtigen

Dank für die Überlassung des Themas dieser

Arbeit sowie für seine wissenschaftlichen

Ratschläge

Inhaltsübersicht

	Seite
A. Einleitung	5
B. Ursachen der Blutungsneigung bei Paraproteinämie, Polycythämie und Polyglobulie	
I. Literaturübersicht	
1) Ursachen über die Blutungsneigung bei Paraproteinämie	
a) Thrombocytär bedingte Blutungsneigung	6
b) Veränderungen der plasmatischen Gerinnungs- faktoren	9
c) Gefäßveränderungen	12
2) Ursachen über die Blutungsneigung bei Poly- cythämie und Polyglobulie	
a) Thrombocytär bedingte Blutungsneigung	13
b) Plasmatische Veränderungen	14
c) Gefäßveränderungen	14
II. Eigene Untersuchungen	
1) Methodik	15
2) Ergebnisse	
a) Lymphoidzellige Retikuloze Waldenström	16
b) Plasmocytom	18
c) Atypische hyperergische Reaktion des lymphoretikulären und myeloischen Systems	21
d) Polycythämie	22
e) Polyglobulie	30
C. Diskussion	33
D. Zusammenfassung	37
Literatur - Verzeichnis	38

Patienten mit einer Paraproteinämie leiden nicht selten an einer Blutungsneigung. Derartige hämorrhagische Diathesen wurden besonders in den letzten Jahren häufig beschrieben. Für die Entstehung der Blutungsneigung bei Paraproteinämien wurden verschiedene Ursachen angenommen. Neben der Verminderung einzelner Gerinnungsfaktoren wurde das Vorhandensein von gegen einen oder mehrere Gerinnungsfaktoren gerichteten Hemmkörpern als Ursache dieser Blutungsneigung vermutet, wobei besonders pathologische Eiweißkörper mit Hemmkörpereigenschaft diskutiert wurden. Es wurden aber auch Störungen der Thrombocytenfunktion oder eine Wirkung der pathologischen Eiweißkörper für die Blutungsneigung verantwortlich gemacht.

Auf Grund einiger Einzelbeobachtungen an Patienten mit Paraproteinämien, die eine gesteigerte Blutviskosität und Störungen des Gerinnungssystems aufwiesen, ergab sich die Frage, ob vielleicht zwischen der bei Paraproteinämien oft gefundenen Erhöhung der Blutviskosität und Veränderungen am Gerinnungssystem feste Beziehungen bestehen.

Für die Diagnose des Morbus Waldenström ist der histo-pathologische Knochenmarksbefund entscheidend (Itzel), mit einer mehr oder weniger ausgeprägten Vermehrung lymphoider Reticulumzellen im Knochenmark. Die Diagnose des Plasmocytoms wird durch den Nachweis der Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmarkspunktat gesichert. Im Hinblick darauf, daß in der Literatur im Zusammenhang mit Untersuchungen der Gerinnungsverhältnisse bei Paraproteinämien oft auch andere Krankheitsbilder mit ähnlichen Veränderungen der Eiweißkörper beschrieben worden sind, wurde auch von uns eine derartige Erkrankung, die mit dem Auftreten pathologischer Eiweißkörper einherging, nämlich eine atypische hyperergische Reaktion des lymphoreticulären und myeloischen Systems mit thrombopenischer Purpura in diese Untersuchungen miteinbezogen. Da eine gesteigerte Viskosität auch bei Patienten mit einer Polycythämia vera oder einer Polyglobulie zu erwarten war, wurden auch Patienten dieser beiden Krankheitsgruppen untersucht.

Angaben in der Literatur über die Ursachen der Blutungsneigung bei Paraproteinämien.

Thrombocytar bedingte Blutungsneigung.

Die weitaus häufigste Ursache einer hämorrhagischen Diathese bei Paraproteinämien ist die Thrombocytopenie. Eine verminderte Thrombopoese kann durch eine lymphoid-plasmazelluläre Infiltration des Knochenmarks bedingt sein (Kappeler, Krebs und Riva). Auffallend ist, daß die paraproteinämischen Retikulosen häufiger als die übrigen Retikulosen mit einer verminderten Plättchenzahl einhergehen (Achenbach). Das deutet darauf hin, daß eine verminderte Thrombozytenzahl auch durch das Auftreten von Paraproteinen bedingt sein könnte. Bei einem von Jim und Steinkamp beschriebenen Fall von Makroglobulinämie Waldenström mit hämorrhagischer Diathese wurde als Ursache der Thrombocytopenie die Splenomegalie vermutet. Auf Therapie mit Cortison und nach Splenektomie normalisierten sich die Blutungszeit und die Thrombozytenzahl. Kappeler, Krebs und Riva beschrieben 20 an lymphoidzelliger Retikulose Waldenström erkrankte Patienten, von denen 12 eine hämorrhagische Diathese aufwiesen. In 3 Fällen war die Ursache der hämorrhagischen Diathese eine Thrombocytopenie. Zieht man die in der Literatur beschriebenen Fälle mit lymphoidzelliger Retikulose Waldenström in Betracht, so ergibt sich, daß ungefähr 25 % aller hämorrhagischen Diathesen thrombocytopeniebedingt sind.

Oft findet man jedoch eine hämorrhagische Diathese, ohne daß die Thrombozytenzahl die sogenannte kritische Grenze von 40 000 / ccm unterschreitet, bei gleichzeitigem Fehlen erheblicher plasmatischer Gerinnungsdefekte (Achenbach). Es ergibt sich die Frage, ob funktionelle Störungen der Thrombocyten in diesen Fällen für die Blutungsneigung verantwortlich sind. Es wurde vermutet, daß das veränderte Eiweißmilieu die Thrombocytenfunktion beeinflussen kann (Jürgens; Braunsteiner; Achenbach; Pachter, Johnson, Neblett und Truant).

In einigen Fällen konnte eine Verminderung des Plättchenfaktors 3 im Thrombokinasestest festgestellt werden (Achenbach). Jürgens gelang es, durch Maceration mit wäßriger Extraktion Patiententhrombocyten, die unbehandelt keine Blutthrombokinasen gebildet hatten, so zu aktivieren, daß sich die Thrombokinasenbildung steigerte. Auf Grund thrombelastographischer Untersuchungen (Hartert) vermutete Stobbe eine Plättcheninsuffizienz, bestehend in einer mangelhaften Fähigkeit, Thromboglutin und Plättchenfaktor 3

zu bilden. Bei 2 von Kappeler, Krebs und Riva beschriebenen Fällen von lymphoidzelliger Retikulose Waldenström wies die schlechte Retraktion auf die Möglichkeit einer Störung der Thrombocytenfunktion hin. Allerdings waren dabei gleichzeitig in einem Fall die Thrombocytenzahl und einige Gerinnungsfaktoren herabgesetzt, jedoch nicht so stark, daß sie die hämorrhagische Diathese erklärten. Achenbach beobachtete im Phasenkontrastbild, daß die Patienten - Thrombocyten im Gegensatz zu normalen Thrombocyten keine visköse Metamorphose zeigten. Braunsteiner fand elektronenmikroskopisch eine verminderte Haft- und Aggregationsfähigkeit der Patiententhrombocyten. Eine verminderte Haftfähigkeit der Thrombocyten eines an Morbus Waldenström erkrankten Patienten gegenüber normalen Thrombocyten zeigte sich auch im modifizierten Rotationsversuch nach Wright (Jürgens). Die Untersuchungen von Pachter, Johnson, Neblett und Truant wiesen auf eine durch Anwesenheit der pathologischen Proteine bedingte Funktionsstörung der Thrombocyten bei Makroglobulinämie hin. Der Thrombokinasestest mit Patientenserum und Patientenplasma fiel normal aus. Jedoch mit Patiententhrombocyten ergab dieser Test pathologische Werte. Im Gegensatz dazu wurde bei mit Ultraschall behandeltem Patiententhrombocytenextrakt die gleiche normale Thromboplastinbildung wie bei so behandeltem normalen Thrombocytenextrakt gefunden. Der pathologische Eiweißkörper verhinderte die Freisetzung von Plättchenfaktor 3. Normale mit Patientenserum und Kaninchenserum in Verbindung gebrachte Thrombocyten ergaben eine verminderte Thromboplastinbildung. Da normale mit Patientenserum und Kaninchen-anti-Morbus-Waldenström-Serum in Verbindung gebrachte Thrombocyten eine gleich hohe Thromboplastinbildung wie normale, mit Kaninchenserum in Verbindung gebrachte Thrombocyten zeigten, ergab sich daraus ebenfalls die Folgerung, daß die verminderte Thromboplastinbildung durch Makroglobuline bedingt ist. Diese Vermutung wurde durch elektronen- und fluoreszenz-mikroskopische Beobachtungen erhärtet. Normale Thrombocyten zeigten im Elektronenmikroskop Dentriten, die bei Thrombocyten mit Morbus Waldenström fehlten. Wenn den Patiententhrombocyten Kaninchenserum hinzugefügt wurde, so konnten ebenfalls keine Fortsätze beobachtet werden. Bei mit Kaninchen-anti-Morbus-Waldenström-Serum behandelten Patiententhrombocyten waren jedoch Fortsätze sichtbar. Die Tatsache, daß Patiententhrombocyten, wenn sie mit Kaninchen-anti-Morbus-Waldenström-Serum in Verbindung gebracht wurden, welches mit Fluorescein markiert war, einen fluoreszierenden Hof zeigten und das gleiche Phänomen erzielt werden konnte, wenn man statt Patiententhrombocyten normale, in Makroglobulinen incubierte Thrombocyten verwendete, führte zu der Vermu-

tung, daß die Makroglobuline die Thrombocyten umhüllen. Die Frage, ob es sich bei der störenden Wirkung der Makroglobuline auf die Thrombocytenfunktion um ein physicochemisches oder mechanisches Geschehen handelt, wurde offen gelassen. Letzteres wurde für wahrscheinlicher gehalten.

Da die Paraproteinämie häufig mit einer Leber- oder Milzvergrößerung einhergeht, müssen die in der Literatur angegebenen gerinnungsanalytischen Untersuchungsergebnisse bei Splenomegalie miteinbezogen werden, insbesondere deshalb, weil wahrscheinlich in einigen Fällen das veränderte Eiweißmilieu zu Unrecht als Ursache für die Thrombopathie angeschuldigt wird. Breddin fand bei Patienten mit Leber- und Milzerkrankungen Thrombocytenfunktionsstörungen und Thrombopenien, die mit Veränderungen im Thrombelastogramm und oft auch mit einer hämorrhagischen Diathese mit petechialen Blutungen und einem positiven Rumpel - Leede einhergingen. Als Ursache dieser Thrombocytopathie wurde eine gesteigerte Milzfunktion angenommen. Diese Annahme wurde gestützt durch die Tatsache, daß bei Patienten mit Splenomegalie, Thrombocytenfunktionsstörungen bei normaler Thrombocytenzahl und hämorrhagischer Diathese keine Leberfunktionsstörung festzustellen war und die hämorrhagische Diathese nach Splenektomie verschwand. Es wurde vermutet, daß die lange Verweildauer des Blutes in der gestauten Milz bei portaler Hypertension zu einer gesteigerten Störung beziehungsweise Schädigung der Thrombocyten führt. An Ausbreitungspräparaten wurde von Breddin und Bürck gezeigt, daß bei Hypersplenie die jungen, energiereichen, stark ausbreitungsfähigen Formen der Thrombocyten vermehrt sind, während die alten, nicht mehr ausbreitungsfähigen vermindert sind. Die älteren, leicht zerfallenden Formen der Thrombocyten werden bei einer Milzvergrößerung vermehrt zerstört. Da anzunehmen ist, daß besonders die alten, leicht zerfallenden Formen der Thrombocyten für eine normale Retraktion und eine normale Fibrinfestigkeit notwendig sind, erklären sich aus der Verminderung die pathologischen Veränderungen im TEG und bei der Retraktionsmessung.

Im Gegensatz dazu wurde bei einem an Plasmocytom erkrankten Patienten eine Verminderung der ausbreitungsfähigen Formen gegenüber den nichtausbreitungsfähigen gefunden. Es wurde angenommen, daß hier der pathologische Eiweißkörper durch Einhüllung die Ausbreitung verhindert. Da die ausbreitungsfähigen Formen besonders für die Gefäßabdichtung verantwortlich sind, war die Thrombopathie neben der gleichzeitig bestehenden Thrombopenie und der Antithrombinvermehrung wahrscheinlich die Ursache der hämorrhagischen Diathese.

Veränderungen der plasmatischen Gerinnungsfaktoren

Mangel an Gerinnungsfaktoren

Sowohl beim Plasmocytom als auch bei der lymphoidzelligen Retikulose (Waldenström) findet man oft eine Beteiligung der Leber. Da die Leber eine zentrale Stellung bei der Bildung der plasmatischen Gerinnungsfaktoren einnimmt, ist es naheliegend, daß in einigen Fällen die hämorrhagische Diathese bei Paraproteinämien auf einen Mangel an Gerinnungsfaktoren zurückzuführen ist.

Mangel an Faktoren, die die Blutthrombokinasen bilden

Wenn man zunächst die Faktoren, die an der Blutthrombokinasenbildung beteiligt sind, betrachtet, so wurde nur selten ein Mangel an Faktor VIII, IX oder X beschrieben. Klesper, Achenbach und Eich berichten von 2 Fällen mit Mangel an antihämophilem Globulin bei zeitweiser Verminderung anderer Gerinnungsfaktoren. Im modifizierten Thrombokinasenbildungstest unter Verwendung von Patienten-BaSO₄-Plasma, Normalserum und normalen Thrombocyten betrug bei einem ⁴Patienten die kürzeste Gerinnungszeit 19,8 Sekunden nach einer Inkubationszeit von 10 Minuten und bei einem anderen Patienten die kürzeste Gerinnungszeit 17,2 Sekunden nach einer Inkubationszeit von 3 Minuten. Als Normalwerte wurden bei dieser Methode für die kürzeste Gerinnungszeit 8 - 12 Sekunden nach einer Inkubationszeit von 2 - 6 Minuten angegeben. Neben anderen Blutungen trat bei einem dieser Patienten auch ein hämorrhagischer Kniegelenkserguß auf, wodurch dem Mangel an Faktor VIII eine besondere Bedeutung zukommt.

Ein Mangel an Faktor X konnte von Jürgens nachgewiesen werden. Eine sehr geringe Verminderung des Serumkomplexes der Thromboplastinbildung wurde bei einem Plasmocytomkranken und bei einem an lymphoidzelliger Retikulose (Waldenström) erkrankten Patienten beobachtet (Klesper, Achenbach und Eich).

Mangel an Faktoren, die an der Thrombinbildung beteiligt sind

Häufiger wurde eine Verminderung der an der Thrombinbildung beteiligten Faktoren festgestellt (Achenbach, Kanzow; Voigt und Frick; Jim und Steinkamp; Klesper, Achenbach und Eich; Weicker, Breddin und Röttger; Stobbe; Kappeler, Krebs und Riva; Jürgens). Eine Verminderung der an diese Phase der Gerinnung beteiligten Faktoren zeigt meist eine Leberschädigung an. (Weicker, Breddin und Röttger). Bei paraproteinämischen Retikulosen kann

sich eine Lebercirrhose entwickeln (Klesper, Achenbach und Eich). In einigen Fällen von Makroglobulinämie Waldenström war eine Verminderung des Faktors V auffallend, die bei der Lebercirrhose meist erst in den fortgeschrittenen Stadien nach Abfallen des Prothrombin und des Faktor VII auftritt (Klesper, Achenbach und Eich). Jim und Steinkamp beschrieben ebenfalls einen Fall von Morbus Waldenström mit einer Verminderung des Faktor V. An Hand von Versuchen wurde gezeigt, daß Hinzufügen von isolierten Makroglobulinen die Ergebnisse der Faktor V-Bestimmung nicht beeinflusst.

Mangel an Fibrinogen

In einer Anzahl von Fällen wurde ein verminderter Fibrinogengehalt des Plasmas beschrieben (Voigt und Frick; Jürgens; Klesper, Achenbach und Eich; Tischendorf und Hartmann), der meist mit der Leberfunktion in Zusammenhang gebracht wird. Als Blutungsursache kommt eine Verminderung des Fibrinogen jedoch relativ selten in Betracht. Wenn eine deutlich verminderte Thrombusfestigkeit im TEG nach Hartert bei normaler Thrombocytenzahl nicht unterhalb der kritischen Grenze von 120 - 150 mg % gesenktem Fibrinogenspiegel auftritt, so dürfte der verminderte Fibrinogengehalt nicht die Ursache der Gerinnungsstörung sein (Weicker, Breddin und Röttger). Auf Grund thrombelastographischer Untersuchungen vermutete Stobbe bei einem Myelom-Patienten eine Fibrinogenminderwertigkeit und eine Plättcheninsuffizienz. Jürgens berichtete über Fälle mit normaler Thrombocytenzahl und normalem Fibrinogengehalt, die eine extrem gesteigerte Thrombusfestigkeit aufwiesen und schloß daraus auf ein qualitativ abnorme Fibrin mit pathologisch gesteigerter Festigkeit. Einen qualitativen Defekt des Fibrin vermuteten auch Jim und Steinkamp.

Bei einem Fall von Kryoglobulinämie bei Lungenneoplasma mit Thrombophlebitis migrans wurde eine Cryofibrinogen nachgewiesen (Korst und Clyde). Oftmals wird jedoch ein abnormes Fibrin durch andere Proteine vorgetäuscht.

Hemmkörper

Hemmkörper der Blutthrombokinasbildung

Hemmkörper, die die Blutthrombokinas beeinflussen, wurden bei Paraproteinämien nur selten beobachtet. Eine Erhöhung des in allen 3 Gerinnungsphasen angreifenden Heparins wurde mehrfach beschrieben (Jürgens). Von Tischendorf und Hartmann wurde eine Heparinvermehrung auf Grund einer Gewebstmastzellenvermehrung angenommen. Bestimmungen des Heparin-

spiegels wurden leider nicht vorgenommen. Es wurde darauf hingewiesen, daß die Vermehrung des Heparins eine Kompensation gegenüber der erhöhten Viskosität und der extravasalen Gelatinierung bei Makroglobulinämie sein könnte.

Antithrombine

In der 2. Phase der Gerinnung muß man die Möglichkeit der Wirkung von 5 Antithrombinen in Erwägung ziehen. Antithrombin I, daß mit dem Fibrinogen identisch ist, hat die Fähigkeit, Thrombin zu adsorbieren. Die Wirkungsintensität als Antithrombin I ist von der Thrombin-Fibrin-Relation abhängig. Unter Antithrombin II versteht man das Heparin ähnliche Antithrombin bzw. einen Heparin-Co-Faktor-Komplex, der eine sofortige Thrombinblockierung verursacht. Antithrombin III enthält wie Antithrombin II einen plasmatischen Co-Faktor.

Es besitzt eine temporär progressive, das fertige Thrombin inaktivierende Eigenschaft. Bei dem noch umstrittenen Antithrombin IV wird eine bei der Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin eingreifende Wirkung angenommen. Als Antithrombin V bezeichnet man ein Immunoantithrombin, daß bei chronisch entzündlichen Prozessen vorkommt.

Bei einem Myelom wurde ein in der 2. Phase der Gerinnung eingreifender Stoff beschrieben. Das Ergebnis der Bestimmung des Antithrombin V und des Antithrombin II fiel pathologisch aus. Letzteres konnte durch Protaminsulfat normalisiert werden. Gegen das Vorliegen von Antithrombin V sprach die Normalisierung der Gerinnung durch Protaminsulfat. Eine von Antithrombin II ausgehende hemmende Wirkung war nicht anzunehmen, da in der Vorphase und in der 1. Phase der Gerinnung keine Störungen nachweisbar waren und der hemmende Stoff nicht zu der Alpha-Fraktion, sondern zu der in dem Fall pathologischen Gamma-Fraktion gehörte (Benda, Deutsch und Mammen).

Wir bestimmten bei unseren Untersuchungen lediglich die Thrombinzeit, mit der verschiedene Antithrombine, allerdings ohne weitere Differenzierung erfaßt werden.

Hemmkörper der Fibrinbildung und Fibrinolysin

Lüscher und Labhardt gelang es, bei einer mit einer Gallertbildung einhergehenden Gerinnungsstörung, einen zu der Beta-Gamma-Fraktion gehörenden Eiweißkörper zu isolieren, der als hemmende Substanz bei der Umwandlung

des Fibrinogens in Fibrin wirkte. Es wurde dabei eine Schutzkolloidwirkung des isolierten Eiweißkörpers auf das Profibrin angenommen.

Von Uehlinger wurde eine ähnliche Gerinnungsstörung bei Dysproteinämie beschrieben. Es wurde dabei die Bildung einer gallertartigen Masse beobachtet und bewiesen, daß ein Hemmkörper die Fibrinogen-Fibrin-Umwandlung störte.

Die Frage, ob die hemmende Wirkung von normalen, bei Dysproteinämien nur im Überschuß vorkommenden oder von pathologischen, normalerweise nicht auftretenden Eiweißkörpern ausgeht, blieb noch ungeklärt. Letzteres ist wahrscheinlicher.

Gefäßveränderungen

Die Tatsache, daß man bei Kranken mit einer Paraproteinämie oft einen positiven Rumpel - Leede - Versuch bei quantitativ und qualitativ normalen Thrombocyten findet, weist darauf hin, daß bei diesen Erkrankungen auch Einwirkungen auf das Gefäßsystem von Bedeutung sein können. Die erwähnten Veränderungen am Gerinnungssystem könnten insofern eine Rolle spielen, als für eine normale Gefäßdurchlässigkeit normale, ungestörte Gerinnungsverhältnisse (Witte) und besonders die normale Funktion der Thrombocyten (Breddin) notwendig sind. Große Wahrscheinlichkeit hat die Vermutung, daß die pathologische Zusammensetzung der Eiweißkörper und insbesondere Paraproteinämie bzw. Amyloideinlagerungen in die Gefäßwand zu einer hämorrhagischen Diathese führen können. (Propp, Scharfmann, Beebe und Wright; Linke; Jürgens). Quattrin, Dini und Piccoli betonten, daß bei der Purpura hyperglobulinämica die Hauptursache der Blutungen in vasculären Veränderungen zu suchen ist. Waldenström beschrieb Krankheitsfälle mit chronischer Purpura, die keine Thrombocytopenie hatten und vermutete in der bei dem Krankheitsbild bestehenden Hyperglobulinämie die Ursache der hämorrhagischen Diathese. Kryoglobuline können an Körperstellen, die niedrigen Temperaturen ausgesetzt sind, über Zirkulationsstörungen zu einer veränderten Gefäßdurchlässigkeit führen (Imhof, Verloop, und Baars). Insbesondere kann nach Waldenström eine Purpura durch Kryoglobuline verursacht werden.

In finalen Stadien bei durch Schrumpfnieren bedingter Urämie bei Plasmocytomkranken kommt eine toxische Schädigung der Kapillaren als Blutungsursache in Frage. (Stobbe). Mehrfach wurde auf die erhöhte Blutviskosität bei

Paraproteinämien hingewiesen (Klesper, Achenbach und Eich). Durch eine Viskositätszunahme wäre auf physikalischem Wege eine veränderte Gefäßdurchlässigkeit denkbar.

Angaben in der Literatur über die Ursachen der Blutungsneigung bei Polycythämie und Polyglobulie

Da wir die Polycythämia vera und die Polyglobulie in die eigenen Untersuchungen mit einbezogen haben, haben wir auch auf die in der Literatur beschriebenen Veränderungen des Gerinnungssystems und die sich daraus ergebenden Ursachen einer Blutungsneigung bei Polycythämia vera und Polyglobulie einzugehen.

Thrombocytär bedingte Blutungsneigung

Oft beobachtete Komplikationen bei der Polycythämie sind einerseits die Blutungsneigung, andererseits die Neigung zu Thrombosen (Lawrence). Eine verstärkte und verminderte Gerinnungsneigung bei der gleichen Krankheit und in einigen Fällen bei demselben Patienten scheint zunächst ein sich widersprechendes Phänomen zu sein. Bei der Polycythämia vera findet sich meist neben der erhöhten Erythrocytenzahl auch eine Erhöhung der Thrombocytenzahl, die als Ursache sowohl für eine Thrombose als auch für eine hämorrhagische Diathese in Frage kommt (Lawrence). Vor der Einführung der Therapie mit P_{32} starben die meisten dieser Patienten an einer Thrombose oder an einer hämorrhagischen Diathese (Lawrence). Bei mit P_{32} oder mit ähnlichen Medikamenten behandelten Kranken wurden diese beiden Komplikationen seltener beobachtet (Lawrence). Eine Thrombocytose allein führt jedoch nicht zu einer Thrombose (Kunz). Sie spielt aber zweifellos eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Thrombosen und hämorrhagischen Diathesen bei Polycythämiekranken. Medikamente, z. B. Cytostatika, die die Erythrocytenzahl senken, vermindern meist auch die Thrombocytenzahl (Lawrence). Dabei ist auffallend, daß im Gegensatz zur Erythrocytenzahl die Thrombocytenzahl oft nicht wieder ansteigt.

Eine qualitative Veränderung der Thrombocyten muß bei mit Hämorrhagien einhergehenden Thrombocytosen in Betracht gezogen werden. Experimentell wurde bei Polycythämia vera oft eine veränderte Retraktion gefunden (Lawrence). Das Gerinnsel war volumenmäßig kleiner als bei normalem Blut,

und im Serum waren viele Erythrocyten zurückgeblieben.

Eine durch Hypersplenie bedingte Thrombopenie und Thrombopathie (Bredin), über die bereits in dem Abschnitt über die Paraproteinämien eingehender berichtet wurde, muß bei Polycythämie und bei Polyglobulie in Erwägung gezogen werden.

Beim Übergang einer Polycythämie in eine Osteomyelofibrose sind thrombotische Blutungen häufig.

Plasmatische Veränderungen

Über die Verhältnisse der plasmatischen Gerinnungsfaktoren ist bei Polycythämia vera und bei Polyglobulie wenig bekannt. Da insbesondere die Polycythämia vera oft mit einer Lebervergrößerung einhergeht (Lawrence), die entweder nur durch ein vermehrtes Blutvolumen oder gleichzeitig durch eine Lebercirrhose bedingt ist, können Veränderungen der Gerinnungsfaktoren durch eine gestörte Leberfunktion auftreten. Bei einigen Patienten stellte Lawrence eine leicht verlängerte Prothrombinzeit fest. Auffallend ist eine starke Empfindlichkeit dieser Patienten gegen Dicumarol- und Heparinapplikation (Lawrence). Relativ oft wurden Blutungen unter dieser Therapie beobachtet (Lawrence). Bei einigen mit Dicumarol behandelten Patienten blieb trotz Therapie mit Vitamin K eine leicht verlängerte Prothrombinzeit bestehen.

Kunz machte bei Polycythämikern noch ungeklärte Mangelzustände an Faktor V und Faktor VII für die hämorrhagische Diathese verantwortlich.

In einigen Fällen konnte in einem verminderten Fibrinogengehalt die Ursache für die Ungerinnbarkeit des Blutes vermutet werden.

Gefäßveränderungen

Die Frage, inwieweit Veränderungen am Gefäßsystem bei Polycythämia vera und bei Polyglobulie eine Rolle spielen, wurde in der Literatur nicht einheitlich beantwortet. Lawrence betonte in diesem Zusammenhang die durch das erhöhte Blutvolumen bedingte Überdehnung der Kapillaren bei Polycythämia vera. Aufses sieht in der durch das erhöhte Blutvolumen bedingten Überdehnung und Schlängelung der visceralen Gefäße bei Polycythämia eine Grundlage für die Entwicklung und Ruptur von Oesophagus- und Magenvarizen.

Lawrence machte auf die Möglichkeit eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen der erhöhten Viskosität und der Blutungsneigung aufmerksam.

Eigene Untersuchungen

Methodik

Bestimmung der Thromboplastinzeit nach Quick unter Verwendung von Thromboplastin - Roche.

Bestimmung des Faktor V, teilweise nach Owren und Jürgens und teilweise nach Marbet und Winterstein unter Verwendung von Faktor V - freiem Reagens der Firma Hoffmann - La Roche.

Bestimmung des Faktor VII nach Marbet und Winterstein unter Verwendung von Faktor VII - freiem Reagens der Firma Hoffmann - La Roche.

Fibrinogenbestimmung nach der Hitzekoagulationsmethode von Schulz.

Bestimmung der Recalzifizierungszeit nach Howell.

Thrombinzeitbestimmung unter Verwendung von Antithrombinreagens Roche. 20 N. I. H. -E. wurden in 5 ml Aqua dest. gelöst (4 E. Thrombin /ml). Die Normalzeit betrug 12,5 - 14,5 Sekunden.

Thrombelastographie nach Hartert unter Verwendung von Nativblut.

Die Viskositätsmessungen wurden mit einem Ostwald-Viskosimeter bei 37°C, 18°C und 0°C durchgeführt, wobei die Temperatur durch ein Wasserbad konstant gehalten wurde. Das Prinzip des Ostwald-Viskosimeters besteht darin, daß man eine festgesetzte Menge der zu messenden Flüssigkeit bei konstanter Temperatur durch eine Kapillare von feststehender Länge und feststehendem Durchmesser laufen läßt, wobei die entscheidenden Faktoren der Durchmesser und die Länge der Kapillare sind. Bei unseren Untersuchungen haben wir nur die Durchlaufzeiten bei den jeweils verwendeten Temperaturen bestimmt und auf die Berechnung der Viskositätswerte verzichtet. Das Durchflußvolumen betrug bei unseren Untersuchungen 8 ccm. Auf Grund der Durchlaufzeit mehrerer Normalseren ergab sich als mittlere Durchlaufzeit bei 37°C 1' 54,8", bei 18°C 3' 2,3" und bei 0°C 5' 23,9". Bei normalem Vollblut mit Zusatz von Heparin betrug die Durchlaufzeit bei 37°C 5' 48,5".

Ergebnisse

Lymphoidzellige Retikulose Waldenström

Bei 2 Fällen von Morbus Waldenström wurden die Gerinnungs- und Viskositätsverhältnisse untersucht, die in Tabelle 1 aufgeführt sind.

1.) Fall D

Bei Frau D, 48 Jahre alt, handelte es sich um eine lymphoidzellige Retikulose mit Paraproteinämie.

Anamnestisch ergab sich eine seit 1953 bestehende Anämie unklarer Genese, eine Gewichtsabnahme in den letzten Wochen und in der letzten Zeit Fieber und Abgeschlagenheit. Bei der Aufnahme im Dezember 1959 fanden sich axillar und inguinal erbsgroße Lymphknoten und eine 2 - 3 QF unter dem linken Rippenbogen tastbare derbe Milz. Hb : 41 %, Ery : 2,3 Mill., Thrombo: 45560. Sia-Probe : negativ. Im Urin Bence-Jones Körper nachweisbar. Kryoglobuline wurden nicht gefunden. Auffallend war jedoch eine ausgeprägte Spontangelifizierung. Bilirubin im Serum : mit 0,51 mg % normal. Elektrophorese : Gesamteiweiß : 7,5 g %, Albumine : 41,7 %, Alpha₁-Globuline : 1,8 %, Alpha₂-Globuline 6,2 %, Beta - Globuline : 14,1 %, Gamma-Globuline : 36,2 %. Die röntgenologische Untersuchung des Schädels zeigte keine Myelomherde. Im Sternalpunktat fanden sich überwiegend kleine lymphoide Reticulumzellen. Keine hämorrhagische Diathese. Die Gerinnungsuntersuchungen ergaben eine deutliche Verlängerung der Thrombinzeit und eine mäßige Verminderung des Faktors VII bei entsprechender Verminderung des Quick - Testes mit mäßiger Verlängerung der Recalcifizierungszeit.

2.) Fall T

Bei Frau T, 73 Jahre alt, handelte es sich um eine lymphoidzellige Retikulose mit Makroglobulinämie und Paramyloidose. Außerdem bestand eine Herzinsuffizienz. Seit 1957 bemerkte die Patientin Schwellungen in den beiden Leistengegenden, die zeitweise stärker hervortraten. Jedesmal, wenn die Schwellungen zunahmen, habe sich die Haut in dieser Gegend bläulich verfärbt.

Bei der Aufnahme im März 1958 fanden sich axillar und inguinal große Lymphknoten. In der Leistengegend bds. bestanden zahlreiche subcutane Hämatome. Während der stationären Behandlung konnte eine vorübergehende Vergrößerung der Schwellungen in den Leistengegenden mit gleichzeitig auftretenden subcutanen Hämatomen beobachtet werden. Die Blutungszeit

Tabelle I
=====

Fall	1	1	2	2	2	2	Normal- werte
Datum	26.1.	31.3.	9.4.	16.4.	21.7.	7.10.	
TEG : R	15' 30"		14' 10"		13' 10"	13' 20"	10' 30" - 15'
K	5' 45"		5' 30"		5'	4' 30"	3 - 7'
ME	122		108		117	127	90 - 150
Thromboc.							
Thrombopla- stinzeit	36 %	50 %		29 %	52 %	58 %	75 - 100 %
F V	100 %			64 %	90 %	100 %	70 - 110 %
F VII	48 %	44 %		48 %			
Fibrin	625mg%	530mg%		500mg%	560mg%	400mg%	200-400mg%
Recalc.	194, 5"	134, 1"		142, 5"	221, 4"	194, 5"	90 - 150"
Thrombin- zeit	26, 4"	26, 4"		18"	15, 2"	15, 1"	13 - 14 "
Prothr. verbr.	10% (6)	10 %		15% (6)	14% (5)	25% (3)	n. 3 Std. unter 10 %
Durchlaufz. d. Vollbl. bei 37°	7' 45"		16' 21"		10' 57"	9' 48"	5' 48"
Durchlaufz. d. Serums bei 37°	2' 52"	2' 22"	2' 34"			2' 31"	1' 55"
Durchlaufz. d. Serums bei 18°	4' 45"	3' 48"	5' 13"			4' 39"	3' 2"
Durchlaufz. d. Serums bei 0°			wegen Kryobl. nicht messb.				

() Die Zahlen in Klammern geben die Stundenzahl zwischen Blutentnahme und Prothrombinverbrauchsbestimmung an

betrug 2' 15". Das Gesamteiweiß war an der oberen Grenze der Norm. Bence-Jones und die Sia-Probe waren negativ. Die Kongorotprobe ergab einen Schwund von 38 %. Der Verdacht einer Paramyloidose wurde durch die histologische Untersuchung eines probeexcierten Lymphknotens aus der linken Leiste bestätigt. Die Knochenmarkspunktion ergab eine reaktive Reticulumzellvermehrung.

Bei einer erneuten Aufnahme im Oktober 1959 fanden sich folgende Laborbefunde : Hb : 93 %, Ery : 4,79 Mill., Elektrophorese : Gesamteiweiß : 6,75 g %, Albumine : 37,4 %, Alpha₁-Globuline : 4,3 %, Alpha₂-Globuline : 8,2 %, Beta-Globuline : 10,8 %, Gamma-Globuline : 39,3 %. Die Sia-Probe war wieder negativ. Kryo- und Kälteglobuline konnten nachgewiesen werden. Serumlabilitätsproben : Takata : 50 mg %, Frimmer : 16", Thymol : nach 30' ++, nach 24 Std. deutlicher Satz. Das Sternalpunktat ergab eine erhebliche Vermehrung der lymphoiden Reticulumzellen, jedoch keine Gewebemastzellen- und Plasmazellenvermehrung.

Im Juni 1960 wurde die Sia-Probe schwach positiv. Unter dem Bild einer finalen Herzinsuffizienz kam die Patientin Anfang 1962 ad exitum. Bei den gerinnungsanalytischen Untersuchungen fand sich eine mäßige Verlängerung der Thromboplastinzeit, vorwiegend bedingt durch eine Verminderung von Faktor V und VII, wahrscheinlich auch von Prothrombin, und eine mäßige Verlängerung der Thrombinzeit. Die zeitweise zu beobachtende hämorrhagische Diathese dürfte vorwiegend auf die subcutanen Paramyloideinlagerungen und eine hierdurch bedingte vermehrte Gefäßdurchlässigkeit zurückzuführen sein. Die Blutungen traten nur im Bereich der Infiltrationen auf.

Plasmocytom

Die Ergebnisse der Untersuchungen bei 4 Plasmocytomkranken sind in Tabelle 2 enthalten.

3.) Fall G

Frau G, 60 Jahre alt, Beta - Plasmocytom bei gleichzeitigem Bestehen einer Colondiverticulosis und eines geringen Lungenemphysems. 1958 wurde das Plasmocytom erstmalig festgestellt. Die Elektrophorese ergab bei leicht erhöhtem Gesamteiweiß eine auffallend schmalbasige Beta-Zacke. Die Sia-Probe fiel schwach positiv aus. Bence-Jones-Körper wurden nicht nachgewiesen. Im Sternalpunktat fanden sich massenhaft Plasmazellen.

Im Juli 1960 erneute stationäre Aufnahme. Laborbefunde damals : Hb : 73 %, Ery : 3,76 Mill., Elektrophorese : Gesamteiweiß : 8,0 g %, Albumine 44,3 %, Alpha₁-Globuline : 5,1 %, Alpha₂-Globuline : 10 %, Beta - Globuline : 34,5 %, Gamma - Globuline : 6,0 %. Bence-Jones Eiweißkörper waren auch diesmal nicht nachweisbar. Die Sia-Probe fiel wieder schwach positiv aus. Frimmer : 2' 12", Thymol : nach 30' +, nach 24 Std. minimaler Satz. Takata : 50 mg %. Eine hämorrhagische Diathese wurde nicht beobachtet. Auch anamnestisch ließ sich dafür kein Anhalt finden. Die Ursache des 1958 nachgewiesenen occuluten Blutes im Stuhl war wahrscheinlich die Colondivertikulose. Unter der Behandlung mit Urethan und Decortin kam es zu einer lang anhaltenden Remission. Die Gerinnungsuntersuchungen ergaben nur geringe Abweichungen von der Norm.

4.) Fall J

Frau J, 49 Jahre alt, Beta - Plasmocytom und kombiniertes Mitralvitium. Als die Patientin im Februar 1960 zur stationären Aufnahme kam, betrug der Hb - Wert 79 %, die Erythrocytenzahl 4,01 Mill. Die Elektrophorese ergab bei 10,1 g % Gesamteiweiß 36,3 % Albumine, 4,0 % Alpha₁-Globuline, 3,7 % Alpha₂-Globuline, 53,5 % Beta - Globuline, und 2,5 % Gamma - Globuline. Bence-Jones-Körper konnten nachgewiesen werden. Die Serumlabilitätsproben fielen pathologisch aus : Takata-Ara : 60 mg %, Frimmer : 3', Thymol : nach 30' +, nach 24 Std. minimaler Satz. Die Sternalpunktion ergab ein Plasmocytom.

Keine hämorrhagische Diathese. Die Gerinnungsuntersuchungen zeigten eine geringe Verlängerung der Gerinnungszeit im TEG bei einer mäßigen Prothrombinverminderung (Quick : 27 % bei normalen Faktoren V und VII).

5.) Fall B

Bei Herrn B, 59 Jahre alt, wurde im Oktober 1959 ein Gamma - Plasmocytom und eine Pneumonie bei chronischer Emphysebronchitis festgestellt. Bei der Aufnahme wurden folgende Laborbefunde erhoben : Hb : 74 %, Erythrocytenzahl : 3,56 Mill., Elektrophorese : Gesamteiweiß : 8,5 g %, Albumine : 40,3 %, Alpha₁-Globuline : 4,1 %, Alpha₂-Globuline : 11,1 %, Beta-Globuline : 12,2 %, Gamma-Globuline : 32,3 %. Sia-Probe : negativ, Bence-Jones : negativ.

Tabelle II

Fall	3	3	4	5	5	6	Normal- werte
Datum	2.12.	17.3.	18.3.	26.11.	20.1.	21.4.	
TEG : R	12' 30"	10' 30"	16' 30"	14' 30"	11'	14' 30"	10' 30"-15'
K	3' 30"	5'	6' 30"	5' 30"	5'	11'	3-7'
ME	122	122	96	104	117	59	90-150
Thromb.						80000	
Thrombo- plastin- zeit	75%	80%	27%	46%	56%	44%	75-100%
F V	50%	92%	70%	132%	136%	46%	70-110%
F VII	50%	100%	85%	100%	88%		70-100%
Fibrin	460mg%	400mg%	260mg%	560mg%	455mg%	120mg%	200-400mg%
Recalc.	174"	113, 1"	137, 6"	156"	151, 7"	99, 8"	90-150"
Thrombin- zeit	16, 8"	16, 5"	13, 3"	22"	13"	16"	13-14"
Prothr. verbr.	14, 5% (4)	19% (6)		48% (5) 24% (32)	13% (27)	21% (8)	nach 3 Std. unter 10%
Durchlaufz. d. Vollbl. bei 37°	5' 36"	6' 29"	10' 23"	7' 58"	7' 18"		5' 48"
Durchlaufz. des Serums bei 37°	2' 23"	2' 24"	5' 58"	2' 39"	2' 47"	6' 38"	1' 55"
Durchlaufz. des Serums bei 18°	3' 44"	4' 6"	18' 27"	4' 24"	4' 33"	12' 24"	3' 2"
Durchlaufz. des Serums bei 0°	6' 35"	7' 39"		8' 14"	8' 21"	24' 27"	5' 24"

Die vom Hygieneinstitut bestimmte Kälteagglutination fiel bei 1 : 32 positiv und bei 1 : 64 negativ aus. Im Sternalpunktat wurden Myelomzellen gefunden.

Der Patient hatte keine hämorrhagische Diathese, die Gerinnungsuntersuchungen ergaben eine Verlängerung der Thromboplastinzeit, eine mäßige Verlängerung der Antithrombinzeit und einen pathologischen Prothrombinverbrauchstest. Eine Bestimmung der Faktoren VIII bis XII wurde nicht durchgeführt.

6.) Fall M

Frau M, 66 Jahre alt, hatte ein Gamma-Plasmocytom mit ausgeprägter hämorrhagischer Diathese. Rumpel-Leede : positiv. Occultes Blut im Stuhl konnte zeitweise nachgewiesen werden. Die zum Zeitpunkt der gerinnungsanalytischen Untersuchungen, am 21.4.1961, bestimmte Thrombocytenzahl von 80 000 war 4 Tage später auf 36 400 abgefallen. Nach Applikation von Decortin Anstieg der Thrombocytenzahl auf 48 500. Der Hb-Wert mit 38 % und die Erythrocytenzahl mit 1,94 Mill. waren bei der Aufnahme stark erniedrigt. Die Elektrophorese ergab ein erhöhtes Gesamteiweiß von 13,15 g % bei 30,6 % Albumin, 2,8 % Alpha₁-Globulin, 6,9 % Alpha₂-Globulin, 5,1 % Beta-Globulin und 49,5 % Gamma-Globulin. Takata-Ara : 40 mg %, Thymol: nach 30' +, nach 24 Std. minimaler Satz, Frimmet : 3'. Die Sternalpunktion ergab ein Plasmocytom. Die hämorrhagische Diathese war offenbar durch die Thrombopenie bedingt. Der pathologische Prothrombinverbrauchstest und die verminderte Thrombusfestigkeit im TEG sind hierdurch erklärt. Außerdem fand sich eine mäßige Verlängerung der Thromboplastinzeit, bedingt durch eine mäßige Herabsetzung des Faktor V.

Atypische hyperergische Reaktion des lymphoreticulären und myeloischen Systems

Die Tabelle III enthält die Werte der Gerinnungsanalysen dieser Erkrankung.

7.) Fall L

Frau L, 44 Jahre alt, litt an einer geschlossenen Lungentuberkulose mit Pleuritis exsudativa und einer atypischen, hyperergischen Reaktion des lymphoreticulären und myeloischen Systems mit thrombopenischer Purpura.

Im Anschluß an Lymphknotenschwellungen waren bei der Patientin große, subcutane Hämatome an den Unterschenkeln aufgetreten, sowie Petechien an der Streckseite des rechten Unterarms. Bei der Aufnahme am 11.2.1960: Hb : 54 %, Erythrocyten : 3,09 Mill. und Thrombocyten : 55 600. Elektro- phorese : 8,4 g % Gesamteiweiß bei 43,4 % Albuminen, 4,9 % Alpha₁-Globulinen, 6,6 % Alpha₂-Globulinen, 7,2 % Beta-Globulinen und 37,9 % Gamma-Globulinen. Sia-Probe : negativ, Takata-Ara : 40 mg %, Frim- mer 6'', Thymol : nach 30' +++, nach 24 Std. deutlicher Satz, Bilirubin i. S. : 0,40 mg %. Der Verdacht einer symptomatischen Makroglobulinämie ließ sich durch eine von den Behringwerken durchgeführte Immunelektropho- rese nicht bestätigen. Der Thrombocytencoombstest fiel direkt und indirekt negativ aus, desgleichen der Thrombocytenagglutinationstest. Die Probe- excision einer Drüse aus der Achselhöhle ergab den Verdacht auf einen stür- mischen, chronisch entzündlichen Prozeß. Das Sternalpunktat sprach für eine atypische myeloische Reaktion. Für eine primäre Bluterkrankung fand sich kein Anhalt. Spontane Rückbildung der chronisch entzündlichen Verän- derungen und der Thrombocytopenie. Die Gerinnungsuntersuchungen erga- ben nach Verschwinden der Thrombocytopenie keine wesentliche Abwei- chung von der Norm.

Polycythämie

Untersucht wurden 6 Fälle mit Polycythämia vera. Die Ergebnisse sind in Tabellen IV bis VI zusammengestellt.

8.) Fall K

Herr K, 61 Jahre alt, Polycythämia vera und Verdacht auf Lebercirrhose.

Anamnestisch gab der Patient an, daß er seit vielen Jahren ein gerötetes Ge- sicht habe und unter Kopfschmerzen leide. Bei der stationären Behandlung 1956 fand sich eine deutliche Erhöhung des Hb und der Erythrocytenzahl. Als der Patient 1958 erneut stationär aufgenommen wurde, waren der Hb-Wert auf 160 % und die Erythrocytenzahl auf 8,7 Mill. erhöht. Die Thrombocyten- zahl betrug 408 000. Das Plasmavolumen war mit 43 ccm/kg an der oberen Grenze der Norm, und das Blutvolumen war mit 159 ccm/kg stark erhöht. Der Hämatokrit betrug 73 %, die Leberfunktionsproben waren pathologisch.

Thymol : nach 30' ++, nach 24 Std. geringer Satz, Frimmer : 2' 40'', Manke-Sommer : 70 mg %, Bilirubin i. S. : 1,1 mg %. Bei einer ambulanten

Tabelle III
=====

Fall	7	7	7	Normalwerte
Datum	17.2.	12.3.	15.3.	
TEG : R	12' 30"	12'		10' 30"-15'
K	4' 30"	3' 30"		3 - 7'
ME	127	127		90 - 150
Thromboc.		206000	136000	
Thromboplastin- zeit	77 %	77 %	46 %	75 - 100 %
F V	68 %	68 %	72 %	75 - 110 %
F VII	65 %	65 %	100 %	70 - 100 %
Fibrin			248mg %	200-400mg %
Recalc.			137, 3"	90-150"
Thrombinz.	15, 5"	15, 5"	15, 4"	13-14"
Prothr. verbr.			18 % (5)	nach 3 Std. unter 10 %
Durchlaufz. des Vollbl. bei 37°			5' 8"	5' 48"
Durchlaufz. des Serums bei 37°			2' 24"	1' 55"
Durchlaufz. des Serums bei 18°			3' 54"	3' 2"
Durchlaufz. des Serums bei 0°			6' 48"	5' 24"

Kontrolle waren das Hb auf 115 % und die Erythrocytenzahl auf 6,78 Mill. gesunken. Zum Zeitpunkt unserer zweiten Gerinnungsanalyse betrug das Hb 112 % und die Erythrocytenzahl 7,9 Mill.

Der Patient hatte keine hamorrhagische Diathese. Die gerinnungsphysiologischen Untersuchungen zeigten eine deutliche Verminderung des Faktor V mit entsprechender Verlängerung der Thromboplastinzeit.

9.) Fall G

Bei Herrn G, 58 Jahre alt, handelte es sich um eine Polycythämia vera.

Der Patient gab an, daß er schon seit 1937 ein rotes Gesicht habe. 1958 seien zuviel Erythrocyten festgestellt worden. Bei der stationären Aufnahme am 27.9.1959 ergab sich ein Hb - Wert von 118 % und eine Erythrocytenzahl von 6,12 Mill. Am selben Tage wurde ein Aderlaß durchgeführt, und am darauffolgenden Tage zum Zeitpunkt unserer ersten gerinnungsanalytischen Untersuchungen betrug das Hb 109 % und die Erythrocytenzahl 6,34 Mill. Am 30.9. war das Blutvolumen mit 110 ccm/kg und das Erythrocytenvolumen mit 63,8 ccm/kg erhöht. Das Plasmavolumen lag mit 43,3 ccm/kg im Bereich der Norm. Zwischen der ersten Untersuchung der Gerinnungswerte am 28.9. und der zweiten Untersuchung am 6.10.1959 und zwischen der zweiten und dritten Bestimmung am 13.10.1959 wurden einige Aderlässe durchgeführt. Die Beckenkampnpunktion ergab keinen Anhalt für eine Osteomyelosklerose.

Nach der Entlassung blieb der Patient in ambulanter Kontrolle. Als am 8.4.1960 die vierte Gerinnungsanalyse durchgeführt wurde, betrug der Hb-Wert 107 % und die Erythrocytenzahl 5,82 Mill. Bei einer erneuten stationären Aufnahme 1961 hatte der Patient eine venöse Thrombose der linken 5. Zehe. Eine hamorrhagische Diathese wurde nicht beobachtet. Gerinnungsphysiologisch zeigte sich stets eine mehr oder weniger deutliche Verlängerung der Thromboplastinzeit. Die übrigen Werte waren nicht wesentlich verändert.

10.) Fall G

Frau G, 65 Jahre alt, hatte eine Polycythämie (idiopathische Form) bei schwerem depressiven Stupor.

Die Patientin wurde am 12.5.1959 stationär aufgenommen. Es ergaben sich folgende Laborbefunde : Hb 123 %, Erythrocytenzahl : 8,09 Mill., Thrombocytenzahl : 275 000. Takata-Ara : 80 mg %, Frimnier : > 3', Thymol : nach 30' +, nach 24 Std. minimaler Satz.

Tabelle IV

Fall	8	8	9	9	9	9	Normal- werte
Datum	9.7.	15.3.	28.9.	6.10.	13.10.	8.4.	
TEG : R	12' 30"		11'	8' 30"		10' 40"	10' 30"-15'
K	5'	4'	4'	4' 30"		4' 30"	3-7'
ME	100	113	92	133		108	90-150
Thromboc.		420000	261000				
Thrombo- plastin- zeit	40%	48%	34%	38%	44%	42%	75-100%
F V	32%	72%	85%	100%	75%		70-110%
F VII		100%				90%	70-100%
Fibrin	335mg%	430mg%	375mg%		625mg%	240mg%	200-400mg%
Recalc.	178,4"	94,6"	213,6"	124,9"	180,6"	176,4"	90-150"
Throm- binz.	14,6"	16,3"	17,2"	18,3"	12,6"	21,2"	13-14"
Prothr. verb.	10% (5)	13%	14% (7)		20% (3)	10% (11)	nach 3 Std. unter 10 %
Durchlaufz. d. Vollbl. bei 37°	13' 45"	20' 15"	10' 36"	9' 21"	7' 28"	11' 10"	5' 48"
Durchlaufz. d. Serums bei 37°				1' 51"	1' 45"		1' 55"
Durchlaufz. d. Serums bei 18°				2' 58"	2' 39"		3' 2"
Durchlaufz. d. Serums bei 0°				4' 59"	4' 40"		5' 24"

Für eine hämorrhagische Diathese fand sich kein Anhalt. Gerinnungsphysiologisch wiederum mäßige Verlängerung der Thromboplastinzeit und bei der ersten Untersuchung eine mäßige Verminderung des Faktor V.

11.) Fall F

Bei Frau F, 51 Jahre alt, handelte es sich um eine Polycythämia vera mit Übergang in eine Osteomyelofibrose. Anamnestisch ergab sich eine seit 1952 zunehmende Rötung des Gesichtes, von 1955 - 1957 hatte die Patientin mehrfach Venenentzündungen an den beiden Beinen. Im Sommer 1958 kam es durch einen Fall auf das rechte Knie zu einem Haemarthros, der operativ ausgeräumt wurde. Damals sei erstmalig ein erhöhtes Hb von 120 % und eine Erythrocytenzahl von 7,64 Mill. bei einer normalen Thrombocytenzahl von 244 000 festgestellt worden.

1959 wurde bei der ersten stationären Behandlung im Hause durch histologische Untersuchung eines Beckenkammpunktates eine deutliche Myelofibrose diagnostiziert. Als die Patientin im Februar 1961 erneut zur stationären Aufnahme kam, waren die Beine von kleinen petechialen Blutungen übersät. Die Patientin berichtete, daß in der Zwischenzeit öfter an den Beinen rote schmerzhafte Flecke aufgetreten seien, die sich vergrößert hätten. Diese Stellen seien angeschwollen gewesen. Nach einer Woche seien die Veränderungen jeweils zurückgegangen.

Folgende Laborbefunde wurden erhoben : Hb : 110 %, Erythrocytenzahl : 5,55 Mill. Thrombocytenzahl : 132 000, Takata-Ara : 110 mg %, Thymol : nach 30' + (+), nach 24 Std. minimaler Satz, Frimner : 1' 45", Bilirubin i. S. : 0,70 mg %. Elektrophorese : Gesamteiweiß : 7,3 g %, Albumine : 59,2 %, Alpha₁-Globuline : 5,2 %, Alpha₂-Globuline 6,6 %, Beta-Globuline : 11,4 %, Gamma-Globuline : 17,6 %. Das Blutvolumen war mit 54 ccm/kg erhöht. Das Plasmavolumen war nur leicht erhöht. In der folgenden Zeit wurde die Patientin öfter kurzfristig stationär aufgenommen. Im März und im Juni traten nach Zahnextraktion starke Blutungen auf. An den Unterschenkeln wurden im Mai 1962 kleine Hämatome beobachtet.

Gerinnungsphysiologisch ergaben sich bei zahlreichen Untersuchungen immer wieder Abrißkurven im TEG, die eine verschiedene Breite erreichten. Die Thromboplastinzeit war stets mehr oder weniger deutlich verlängert. Der Faktor V, zeitweise auch der Faktor VII, waren mäßig herabgesetzt. Die Ursache der hämorrhagischen Diathese ist im vorliegenden Fall schwer zu deuten. Die Verlängerung der Thromboplastinzeit allein kann hierfür nicht verantwortlich gemacht werden. Nach Behandlung mit P₃₂ normalisierte

Tabelle V

Fall	11	11	11	11	Normalwerte
Datum	6.7.	4.11.	6.11.	24.3.	
TEG : R	11' 30"	11' 10"		10' 40"	10' 30"-15'
K	5' 30"	5'		4'	3-7'
ME	41 (Abriss)	82 (Abriss)		49 (Abriss)	90-150
Thromboc.		350000			
Thrombo- plastinzeit	36%	34%	27%	34%	75-100%
F V	32%	75%	52%	52%	70-110%
F VII		➤100%		48%	70-100%
Fibrin	280mg%	300mg%	322mg%	300mg%	200-400mg%
Recalc.	183, 3"	178, 1"	215, 1"		90-150"
Thrombinz.	14, 2"	15, 1"	12, 1"	11, 8"	13-14"
Prothr. verbr.	23 % (10)	25% (3)	34% (4)		nach 3 Std. unter 10 %
Durchlaufz. des Vollbl. bei 37°	10' 17"	7' 28"	8' 14"	8' 15"	5' 48"
Durchlaufz. des Serums bei 37°		1' 45"	1' 50"		1' 55"
Durchlaufz. des Serums bei 18°		2' 41"	2' 47"		3' 2"
Durchlaufz. des Serums bei 0°			4' 46"		5' 24"

sich das Blutbild weitgehend, die hämorrhagische Diathese verschwand und auch die Abrißkurven waren im TEG nicht mehr nachweisbar. In erster Linie neigen wir dazu, einen funktionellen Defekt der Thrombocyten für die hämorrhagische Diathese verantwortlich zu machen. Ausgedehnte diesbezügliche Untersuchungen wurden jedoch von uns im Jahre 1959 nicht durchgeführt. Bei den späteren Aufenthalten der Patientin in unserer Klinik nach Normalisierung der Gerinnungsverhältnisse konnte auch kein funktioneller Thrombocytendefekt nachgewiesen werden.

12.) Fall Sch

Herr Sch, 29 Jahre alt, hatte eine Polycythämie. Bereits 1946 fiel eine rotbraune Gesichtsfarbe des damals 14-jähr. Pat. auf. Seit 1947 ist eine Milzvergrößerung bekannt. 1948 wurde erstmals ein erhöhter Hb-Wert von 140% und eine erhöhte Erythrocytenzahl von 7,5 Mill. festgestellt. Im Jahre 1951 trat wiederholt Schwindelgefühl auf. Als Ausdruck einer hämorrhagischen Diathese kam es seit 1951 öfters zu Nasenbluten. 1953 trat eine Unterschenkelthrombose auf. Bei der stationären Aufnahme in unserer Klinik im Jahre 1953 war das Gesicht gerötet, die Leber 2 QF unter dem rechten und die Milz 4 QF unter dem linken Rippenbogen tastbar. Der Hb-Wert war mit >123% und die Erythrocytenzahl mit 8,5 Mill. erhöht. Die Thrombocytenzahl betrug 334 000. Frimмер: >3°, Thymol: nach 30' + (+), nach 24 Std. geringer Satz. Bei den weiteren stationären Aufnahmen in den folgenden Jahren ergaben sich keine, für unsere gerinnungsanalytischen Untersuchungen wesentlichen Befunde.

Bei den Gerinnungsuntersuchungen am 17.4.1961 ergab sich außer einer mäßigen Verlängerung der Thrombinzeit keine wesentliche Abweichung von der Norm. Zum Zeitpunkt der hämorrhagischen Diathese bestand möglicherweise ein thrombocytärer Defekt. Während der letzten Jahre wurden keine Hämorrhagien mehr beobachtet.

13.) Fall W

Herr W, 46 Jahre alt, hatte eine Polycythaemia vera. Anamnestisch wiederholte Thrombosen, Kopfschmerzen, Schwindel und eine zunehmende Rotung des Gesichtes. Bei der stationären Aufnahme 1958 war die Leber 2 QF unter dem Rippenbogen und die Milz 2 - 3 QF unter dem Rippenbogen tastbar. Der Hb-Wert betrug 118%, die Erythrocytenzahl 5,48 Mill. und die Thrombocytenzahl 497 000. Bilirubin i. S. und

Tabelle VI
=====

Fall	11	11	12	13	13	Normal- werte
Datum	20.10.	22.2.	17.4.	5.11.	16.3.	
TEG : K	12'	12'	11'	12'	12' 30"	10' 30"-15'
R	6'	5' 30"	4' 30"	5'	4'	3-7'
ME	82 (Abriss)	97 (Abriss)	144	100	122	90-150
Thromboc.	330000					
Thrombo. plastin- zeit	48%	63%	85%	44%	42%	75-100%
F V	50%		66%	42%	66%	70-110%
F VII	64%			>100 %	100%	70-100%
Fibrin	300mg%	300mg%	370mg%	430mg%	470mg%	200-400mg%
Recalc.			107, 9"	130, 7"	128, 6"	90-150"
Thrombinz.	12, 8"	13, 2"	20, 9"	14, 7"	16, 2"	13-14"
Prothr. verbr.				21%(6)	21%(5)	nach 3 Std. unter 10%
Durchlaufz. des Vollbl. bei 37°			8' 52"	13' 9"	13' 33"	5' 48"
Durchlaufz. des Serums bei 37°			1' 49"			1' 55"
Durchlaufz. des Serums bei 18°			2' 46"	3' 14"		3' 2"
Durchlaufz. des Serums bei 0°						

die Serumlabilitätsproben fielen normal aus. Im Sternalpunktat fand sich eine Aktivierung aller 3 blutbildenden Systeme. Das Verhältnis der Zellen der Granulopoese zu denen der Erythropoese war zu Gunsten der Erythropoese verschoben.

Keine hämorrhagische Diathese. Die gerinnungsanalytischen Untersuchungen zeigten außer einer mäßigen Verlängerung der Thromboplastinzeit und einem gering erniedrigten Faktor V keine wesentliche Abweichung.

Polyglobulie

Die Gerinnungsverhältnisse der Patienten mit Polyglobulie sind in Tabelle VII enthalten.

14.) Fall St

Bei Herrn St, 29 Jahre alt, wurde die Polyglobulie durch ein kongenitales cyanotisches Vitium ausgelöst, bei dem es sich entweder um einen hohen Ventrikelseptumdefekt mit teilweiser Shunt-Umkehr oder um ein Eisenmenger-Syndrom handelte.

Bei der stationären Aufnahme am 12.6.1959 ergaben sich folgende Laborbefunde : Hb : 115 %, Erythrocytenzahl : 6,03 Mill., Thrombocytenzahl : 265 320. Das Blutvolumen war mit 93 ccm/kg und das Plasmavolumen war mit 45,9 ccm/kg erhöht.

Eine hämorrhagische Diathese bestand nicht. Die Gerinnungsuntersuchungen ergaben eine geringe Verminderung der Thrombusfestigkeit, eine mäßig verlängerte Thromboplastinzeit und einen etwas herabgesetzten Faktor V.

15.) Fall T

Bei Frau T, 55 Jahre alt, handelte es sich um eine Polyglobulie bei ausgedehnten Pleuraschwarten und Herzmuskelschädigung.

Die Patientin gab an, daß sie seit 3 Jahren ein bläuliches Gesicht habe. In der letzten Zeit traten Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und recidivierende Phlebitiden am linken Unterschenkel auf. Bei der Aufnahme am 13.5.1959 war die Leber mit 1 1/2 QF unter dem Rippenbogen vergrößert, die Milz war nicht tastbar. Der Hb-Wert betrug 112 %, die Erythrocytenzahl 5,6 Mill. und die Thrombocytenzahl 123 400. Die Serumlabilitätsproben fielen normal aus. Die histologische Untersuchung ergab eine Markhyperplasie mit geringer Fibrose.

Tabelle VII

Fall	14	15	15	16	17	17	17
Datum	3.7.	13.5.	20.5.	21.4.	27.10.	3.11.	11.11.
TEG : R	11'	12'		14'	13'30"	12'40"	11'40"
K	5'	7'30"		6'	5'	5'	5'40"
ME	89	72		122	113	122	117
Thromboc.				94500			
Thrombo- plastin- zeit	40%	36%	48%	80%	44%	48%	54%
F V	56%	80%	54%	100%	➤100%	➤100%	
F VII		42%	72%		➤100%		
Fibrin	370mg%	270mg%	345mg%	500mg%	430mg%	370mg%	430mg%
Recalc.	112,9"	140"	137,2"	89,9"	201"	133"	160,3"
Thrombinz.	16,9"	14"		14,8"	16,1"	15,4"	23"
Prothr. verbr.		◀10% (5)	◀10% (5)	19% (7)	18% (5)	24% (5)	
Durchlaufz. des Vollbl. bei 37°	7'37"	11'28"	10'32"	9'11"	15'12"	10'29"	10'50"
Durchlaufz. des Serums bei 37°		1'50"		2'8"		1'56"	
Durchlaufz. des Serums bei 18°		2'50"		3'20"		2'59"	
Durchlaufz. des Serums bei 0°		4'56"		5'46"		5'47"	

Keine hämorrhagische Diathese. Gerinnungsphysiologisch : mäßig herabgesetzte Thrombusfestigkeit im TEG, verlängerte Thromboplastinzeit und zeitweise geringe Verminderung des Faktors V bzw. VII.

16.) Fall Sch

Herr Sch, 56 Jahre alt, Polyglobulie.

Anamnestisch ergab sich eine Unterschenkelamputation wegen Sepsis.

Folgende Laborbefunde fanden sich bei der stationären Aufnahme am 19.4.

1961 : Hb : 121 %, Erythrocytenzahl : 5,53 Mill., Hämatokrit : 55 %,

Thymol : nach 30' +++, nach 24 Std. deutlicher Satz, Frimner > 3', Takata-Ara : 100 mg %. Die Elektrophorese war normal.

Keine hämorrhagische Diathese. Gerinnungsphysiologisch keine Abweichung von der Norm.

17.) Fall Sch

Herr Sch, 38 Jahre alt, kam mit den Symptomen einer Polyglobulie bei Herzinsuffizienz zur Aufnahme.

Bei dem über Kopfschmerzen klagenden Patienten fiel ein blaurotes Gesicht auf. Die Leber war 1 QF vergrößert und etwas konsistenzvermehrt. Die Milz war nicht tastbar. Der Hb-Wert betrug 113 %, die Erythrocytenzahl 5,43 Mill. Takata-Ara : 80 mg %, Frimner : 1' 56", Thymol : nach 30' ++, nach 24 Std. minimaler Satz. Keine hämorrhagische Diathese. Gerinnungsphysiologisch außer einer geringen Veränderung der Thromboplastinzeit, Verlängerung der Thrombinzeit keine wesentliche Abweichung von der Norm.

D i s k u s s i o n

Bei unseren Untersuchungen gingen wir von der Frage aus, ob zwischen einer gesteigerten Blut- oder Serumviskosität und Veränderungen am Gerinnungssystem eine feste Beziehung besteht. Veränderungen der Gerinnungsverhältnisse wurden mit der Vollblutviskosität verglichen, da diese auch bei Paraproteinämien im Gegensatz zur Serumviskosität am ehesten den Viskositätsverhältnissen in vivo entspricht. Bei Patienten mit einem hohen Temperaturviskositätsindex ergibt sich allerdings an den kälteren Temperaturen ausgesetzten Körperstellen eine etwas höhere Viskosität. Der Temperaturviskositätsindex gibt das Verhältnis der relativen Serumviskosität bei 13° C zur relativen Serumviskosität bei 37° C an.

Setzt man unsere Messungen bei 18° C zur Viskosität des Serums bei 37° C in Beziehung, so entspricht dies sinngemäß dem Temperaturviskositätsindex. Auffallend war der hohe Wert (Durchlaufzeit des Serums bei 18° C : Durchlaufzeit des Serums bei 37° C) bei Frau T (Fall 2) und Frau J (Fall 4) (Siehe Tabelle VIII). Es wäre denkbar, daß Paraproteine mit einem hohen Serumviskositätsindex, das heißt, einer gegenüber normalem Eiweiß sehr viel schneller zunehmenden Serumviskosität bei abnehmender Temperatur, leichter in der Körperperipherie abgelagert werden. Die bei Frau T (Fall 2) beobachteten multiplen Paramyloidablagerungen an den Mammae, den Axillen und in den Leisten sowie in der Bauchhaut wären zum Teil auch so zu erklären. Bei dem Fall 4 konnten jedoch keine derartigen Erscheinungen beobachtet werden.

Vergleicht man die erhaltenen Meßwerte der Gerinnungszeit im TEG mit der Vollblutviskosität, so ergibt sich keine Beziehung zwischen den Ergebnissen beider Bestimmungen. Zu dem gleichen Resultat kommt man, wenn alle Werte der Thrombusfestigkeit im TEG, des Faktor V, des Faktor VII, des Fibrin, der Recalcifizierungszeit oder der Thrombinzeit mit der jeweiligen Vollblutviskosität in Beziehung gesetzt werden. Es besteht jedoch eine gewisse Parallelität zwischen der Thromboplastinzeit und der Vollblutviskosität. Diese ist jedoch ganz offensichtlich inkonstant und nicht signifikant (Siehe Tabelle IX). Wir konnten somit keine Beziehung zwischen der Vollblut- oder der Serumviskosität und dem Verhalten des Gerinnungssystem als ganzen, gemessen im TEG, oder einzelner Gerinnungsfaktoren feststellen. Die Vollblutviskosität des Patienten L (Fall 7) war durch die erniedrigte Erythrocytenzahl herabgesetzt. Wenn eine Erniedrigung der Vollblutviskosität bei erhöhter Serumviskosität zu beobachten war, fand sie in der verminderten Erythrocytenzahl ihre Erklärung.

Tabelle VIII

Fall	Datum	Verhältniswerte der Durchlaufzeiten des Serums bei 18° zu denen bei 37°
		(Durchlaufzeit bei 18°)
		(Durchlaufzeit bei 37°)
1	26.1.60	1,65
1	31.3.60	1,60
2	9.4.59	2,04
2	7.10.59	1,85
3	2.12.59	1,58
3	17.3.60	1,71
4	18.3.60	3,09
5	26.11.59	1,66
5	20.1.60	1,64
6	21.4.61	1,86
7	15.3.60	1,63
9	6.10.59	1,54
9	13.10.59	1,51
10	14.5.59	1,54
11	4.11.59	1,52
11	6.11.59	1,51
12	17.4.61	1,53
15	13.5.59	1,55
16	21.4.61	1,56
17	3.11.59	1,55
	normal	1,59

Entsprechend den Angaben in der Literatur war auch bei unseren Patienten mit Paraproteinämie die häufigste Blutungsursache eine Thrombopenie, die in den Fällen 6 und 7 beobachtet werden konnte. Im Fall 6 kam eine mäßige Erniedrigung des Quick-Wertes, des Faktor V und des Fibrinogen hinzu. Bei diesen Patienten wurde die Vollblutviskosität nicht bestimmt. Bei dem Patienten M (Fall 6) und insbesondere bei den Patienten K (Fall 8) und L (Fall 7) ist die gestörte Leberfunktion als Ursache in erster Linie in Betracht zu ziehen. Ein Einfluß der pathologischen Eiweißkörper auf die Thrombocytenfunktion ist jedoch durchaus zu diskutieren.

Da die Thrombocyten bei ihrer Funktion einen hohen Energieumsatz haben, ist ein hemmender Einfluß der erhöhten Viskosität hier gut vorstellbar. Nach Reis führt eine erhöhte Viskosität durch ihren chemischen Widerstand zu einer verminderten Geschwindigkeit der chemischen Reaktionen und damit zu einem verminderten Energieumsatz. Die erhöhte Viskosität könnte sowohl die Zufuhr des Sauerstoffes als auch den Abtransport chemischer Abbauprodukte verzögern und somit eine Störung der Stoffwechselfunktion der Thrombocyten zur Folge haben.

Pachter beschrieb eine fehlende Dentritenbildung bei Patienten-Thrombocyten, die durch Kaninchen-Anti-Morbus-Waldenström-Serum normalisiert werden konnte und ließ die Frage offen, ob die Wirkung auf mechanischer oder physicochemischer Basis beruht. Achenbach beobachtete im Phasenkontrastmikroskop, daß Patienten-Thrombocyten keine visköse Metamorphose zeigten.

Elektronenmikroskopisch wurde von Braunsteiner eine verminderte Haft- und Aggregationsfähigkeit der Patienten-Thrombocyten gefunden. Eine verminderte Haftfähigkeit wurde auch bei Rotationsversuchen beschrieben (Jürgens). Es wäre denkbar, daß die erhöhte Viskosität bei diesen Erkrankungen durch ihren chemischen Widerstand, der zu einem verminderten Energieumsatz führt, und durch ihren mechanischen Widerstand die funktionelle Umwandlung der Thrombocyten (Dentritenbildung, Ausbreitung, visköse Metamorphose) verhindert und so zu einer hämorrhagischen Diathese führt.

Tabelle IX
=====

Fall	Datum	Vollblutviskosität	Thromboplastinzeit
			Paraproteinämie
7	15. 5.60	5' 8"	46 ‰
3	2.12.59	5' 36"	75 ‰
3	17. 3.60	6' 29"	80 ‰
5	20. 1.60	7' 18"	56 ‰
1	26. 1.60	7' 48"	36 ‰
5	26.11.59	7' 58"	46 ‰
2	7.10.59	9' 48"	58 ‰
4	18. 3.60	10' 23"	27 ‰
2	21. 7.59	10' 57"	52 ‰
2	9. 4.59	16' 21"	29 ‰
Polycythämie und Polyglobulie			
10	14. 9.59	5' 47"	46 ‰
9	13.10.59	7' 28"	44 ‰
11	4.11.59	7' 28"	34 ‰
14	3. 7.59	7' 37"	40 ‰
11	6.11.59	8' 14"	27 ‰
11	24. 3.60	8' 15"	34 ‰
12	17. 4.61	8' 52"	85 ‰
16	21. 4.61	9' 11"	80 ‰
9	6.10.59	9' 21"	38 ‰
11	6. 7.59	10' 17"	36 ‰
17	3.11.59	10' 29"	48 ‰
15	20. 5.59	10' 32"	48 ‰
9	28. 9.59	10' 36"	34 ‰
17	11.11.59	10' 50"	54 ‰
9	8. 4.60	11' 10"	42 ‰
15	13. 5.59	11' 28"	36 ‰
13	5.11.59	13' 9"	44 ‰
10	14. 5.59	13' 22"	36 ‰
13	16. 3.60	13' 33"	42 ‰
8	9. 7.59	13' 45"	40 ‰
17	27.10.59	15' 12"	44 ‰
8	15. 3.60	20' 15"	48 ‰

Zusammenfassung

Es werden die bisher im Schrifttum diskutierten möglichen Ursachen einer hämorrhagischen Diathese bei Paraproteinämie und Polycythämie aufgeführt.

Die eigenen Untersuchungen der Blut- und Serumviskosität und der Gerinnungsfaktoren wurden durchgeführt bei 2 Patienten mit lymphoidzelliger Retikuloze Waldenström, 4 Patienten mit Plasmocytom, 1 Patienten mit atypischer hyperergischer Reaktion des lymphoreticulären und myeloischen Systems, 6 Patienten mit Polycythaemia vera und 4 Patienten mit Polyglobulie.

Auf Grund der eigenen Untersuchungen ist es nicht wahrscheinlich, daß eine Beziehung zwischen Verschiebungen der Vollblutviskosität und Veränderungen der globalen Gerinnungsteste oder einzelner Gerinnungsfaktoren besteht. Wenn bei einigen der untersuchten Patienten eine mehr oder weniger deutliche hämorrhagische Diathese bestand, so war diese in erster Linie auf eine Thrombocytopenie oder auf lokale Veränderungen (Paramyloidablagerung unter der Haut) zurückzuführen. Die ohne eine hämorrhagische Diathese einhergehenden Veränderungen am Gerinnungssystem sind wahrscheinlich durch eine Störung der Leberfunktion im Sinne einer verminderten Bildung einzelner Gerinnungsfaktoren zu erklären.

Literatur-Verzeichnis

- 1.) Achenbach, W.: Erkennung und Behandlung hämorrhagischer Diathesen unter besonderer Berücksichtigung der Gerinnungsstörungen.
Ärztl. Wschr. 10, H 34/35, 790 (1955)
- 2.) Achenbach, W.: Über die hämorrhagische Diathese bei Paraproteinämien.
Schweiz. Med. Wschr. 90, Nr. 52, 1491 (1960)
- 3.) Achenbach, W. und Kanzow, U.: Zur hämorrhagischen Diathese bei Makroglobulinämie Waldenström.
5. Kongr. europ. Ges. Hämatol., Freiburg i. Br. 1955, S. 631, Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg
- 4.) Auerswald, W.: Möglichkeiten der elektrophoretischen und sedimentationsanalytischen Charakterisierung von Paraproteinen.
Wien. klin. Wschr. 73, Nr. 10, 169 (1961)
- 5.) Aufses, Jr., A.H.: Bleeding Varices Associates with Hematologic Disorders.
Arch. Surg. 80, 655 (1960)
- 6.) Baumgartner, W.: Thrombocytopathie mit Verminderung des S-Proteingehaltes der Plättchen.
Helv. med. acta 23, 320 (1956)
- 7.) Benda, L., Deutsch, E., Mammen, E.: Über eine Gerinnungsstörung bei einem Patienten mit multiplem Myelom.
Wien. klin. Wschr. 70, Nr. 30, 559 (1958)
- 8.) Benkö, S., Tiboldi, T.: The Pathoproteinaemias.
Acta med. acad. scient. hungar. 1961
- 9.) Bock, H.E.: Zur Therapie der Plasmocytome (Kahlersche Krankheit).
Méd. et Hygiène, Genève, XVIIe année No 439, 1959
- 10.) Braunsteiner, H., Oswald, E., Pakesch, F. und Reimer, E.: Lymphoreticulosen mit Makroglobulinämie.
Wien. Z. inn. Med. 37, 349 (1956)
- 11.) Breddin, K.: Hämorrhagische Diathesen bei Lebererkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der Thrombocytenfunktion.
Acta haemat. 27, 1 (1962)
- 12.) Breddin, K. und Bürck, K.H.: Zur Klinik der Thrombocytenfunktionsstörungen unter besonderer Berücksichtigung der Ausbreitungsfähigkeit der Thrombocyten an silikonisierten Glasflächen.
(im Druck in Thromb. et Diath. Haem.)

- 13.) Frick, P.G.: Circulating Anticoagulants in Systemic "Collagen Disease".
Blood 10, 691 (1955)
- 14.) Gard, S.: Heller, L. und Malmros, H.: Electron microscopy of euglobulin from a case of hyperglobulinemia.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 79, 328, (1952)
- 15.) Grüner, H.D. und Klaus, D.: Beitrag zur Makroglobulinämie Waldenström.
Z. ges. inn. Med. 10, 491 (1955)
- 16.) di Guglielmo, R. und Slavini, L.: Two typical cases of Waldenström's makroglobulinemia.
Blood 10, 1177 (1955). Prog. med. (Napoli) 10, 260, (1954)
- 17.) Hartert, H.: Klinische Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie: Physiologische und methodische Grundlagen der Thrombelastographie.
Dtsch. Arch. klin. Med. 199, 284 (1952)
- 18.) Hartert, H.: Klinische Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie: Die Thrombocytopathien.
Dtsch. Arch. klin. Med. 199, 293 (1952)
- 19.) Imhof, J.W., Baars, H. und Verloop, M.C.: Various Clinical and Hematological Aspects in Seven Cases of Macroglobulinemia of Waldenström.
Proc. of the Sixth Congr. of the Europ. Soc. of Haematology, 1957, S. 174
- 20.) Imhof, J.W., Verloop, M.C. and Baars, H.: Clinical and hematological investigations in 4 cases of Waldenström's macroglobulinemia.
6. Kongr. europ. Ges. Hämatolog. Kopenhagen 1957
- 21.) Itzel, H.: Praktische Untersuchungsmethoden zur Diagnose der Paraproteinämie mit besonderer Berücksichtigung der Makroglobulinämie Waldenström.
Der Landarzt, 36, H. 34, 1259 (1960)
- 22.) Jim, R. T. S. and Steinkamp, R.C.: Macroglobulinemia and its Relationship to other Paraproteins.
J. Lab. Clin. Med. 47, 540 (1956)
- 23.) Jirgensons, B.: Optical Rotation and Viscosity of the Native and Denatured Proteins. XIII. Further Studies on Enzyme Proteins.
Arch. Biochem. Biophys. 92, No 2, 216 (1961)

- 24.) Jürgens, J. : Über die Ursache der Blutungsneigung bei der Makroglobulinämie Waldenström.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 62, 533 (1956)
- 25.) Jürgens, J. und Beller, R.: Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse.
p. 131 (Thieme, Stuttgart 1959)
- 26.) Klesper, R., Achenbach, W. und Eich, R.: Über das Verhalten der Gerinnungsfaktoren bei Lebercirrhose, Plasmocytom, Makroglobulinämie Waldenström, RetikULOse, Retothelsarkom und Purpura hyperglobulinaemica.
Dtsch. Arch. klin. Med. 206, 59 (1959)
- 27.) Koller, F.: Die Physiologie der Blutgerinnung, ihre Bedeutung für die Klinik.
Arch. exp. Path. Pharmak, 222, 89 (1954)
- 28.) Koller, F., Loeliger, A. and Duckert, F. : Experiments on a new clotting factor (factor VII).
Acta haemat. 6, 1 (1951)
- 29.) Korst, D.R. and Kratochvil, C.H.: "Cryofibrinogen" in a Case of Lung Neoplasm Associated with Thrombophlebitis Migrans.
Blood, 10, 945 (1955)
- 30.) Kunz, G.: Polyglobulism and blood circulation.
Dtsch. Gshd. Wes. 14, II, 1702 (1959)
- 31.) Lawrence, J.H. : Modern Medical Monographs. Polycythemia : Physiology, Diagnosis and Treatment.
Grune and Stratton, New York, London, 1955
- 32.) Linke, A.: Primäre und sekundäre Dysproteinämie mit Purpura und Raynaud - Syndrom.
Dtsch. Ztschr. Ver.u. Stoffw.krankh. 10, 66 (1950)
- 33.) Löhr, K.: Über zwei Fälle von Makroglobulinämie Waldenström.
Ärztl. Wschr. 10, H. 24, 561 (1955)
- 34.) Lüscher, E. und Labhart, A.: Blutgerinnungsstörung durch Beta-Gamma-Globuline.
Schweiz. Med. Wschr. 1949
- 35.) Lüscher, E., Labhart, A. und Uehlinger E.: Blutgerinnungsstörungen durch körpereigene Antikoagulantien bei Hyperglobulinämie.
Helv. Acta Med. S. 283 (1949)
- 36.) Märki, H.H. und Wuhrmann, F.: Abgrenzungen und Pathogenese der klinisch bedeutsamen Dysproteinämien.
Schweiz. Med. Wschr. 91, Nr. 6, 167 (1961)

- 37.) Marbet, R. und Winterstein, A.: Broschüre : Faktor VII
Hoffman - La Roche 1954
- 38.) Quattrin, U., Dini, E. und Piccoli, P. : On the differential diagnosis and pathogenesis of the purpuras with hypergammaglobulinemia or macroglobulinemia.
Acta med. scand. 156, 25 (1956)
- 39.) Pachter, M.R., Johnson, S.A. Neblett, T.R. and Truant, J.P.:
Bleeding, Platelets and Macroglobulinemia.
Americ. J. Clin. Path. 31, No 6, 467 (1959)
- 40.) Propp, S. Scharfmann, W.B., Beebe, R.T. and Wright, A.W.
Blood, 9, 397 (1954)
- 41.) Reis, A.: Reaktionskinetische Auswirkung erhöhter Blutviskosität.
Zschr. inn. Med. 10, Nr. 14, 673 (1955)
- 42.) Riva, G.: Makroglobulinämie Waldenström
Benno Schwabe u. Co., Basel/Stuttgart
- 43.) Schaub, F.: Zum Krankheitsbild und Differentialdiagnose der Makroglobulinämie Waldenström.
Schweiz. med. Wschr. 82, 890 (1952)
- 44.) Schneiderbauer, A.: Ein Fall von Lebercirrhose mit einer Beta-Globulin-Plasmocytose.
Wien. Med. Wschr. 112, Nr. 1, 36 (1962)
- 45.) Schobel, B. und Wewalka, F.: Paraproteinämie ohne klinisch nachweisbares Plasmocytom oder Morbus Waldenström.
Dtsch. Arch. klin. Med. 207, 85 (1961)
- 46.) Scholtan, W.: Klinische Ultrazentrifugen, Studien.
I. Mitteilung. Ultrazentrifugediagramm des normalen menschlichen Serums.
Ztschr. ges. exp. Med. 121, 574 (1953)
- 47.) Schrade, W., Böhle, E., Biegler, R. und Bruch, H. : Über die chemische Zusammensetzung der Makroglobuline.
Fol. Haematol., Neue Folge, 2, 337 (1958)
- 48.) Schulten, H. und Kanzow, U.: Makroglobulinämie (Waldenströmsche Krankheit).
Fol. Haematol., N.F., 1, 49 (1956)
- 49.) Schulz, F.H.: Eine einfache Bewertungsmethode von Leberparenchymschäden (volumetrische Fibrinbestimmung)
Acta hepatol. 3, 306 (1955)
- 50.) Shearn, M.A. and Gousios, A.: Effect of intravenous Fat Emulsions on Human Blood Viscosity.
Ama Arch. Intern. Med. 106, 619 (1960)

- 51.) Stobbe, H.: Lymphoid-plasmazelluläres Myelom mit eiweißchemischen Besonderheiten.
Ztschr. ges. inn. Med. 10, 590 (1955)
- 52.) Stobbe, H.: Zur Symptomatik und Zytologie des Plasmocytoms (Beobachtung bei 24 Paraproteinosen)
Ztschr. ges. inn. Med. 10, 1040 (1955)
- 53.) Tischendorf, W. und Hartmann, F.: Makroglobulinämie (Waldenström) mit gleichzeitiger Hyperplasie der Gewebsmastzellen.
Acta haematol. (Basel) 4, 374 (1950)
- 54.) Uehlinger, E.: Über eine Blutgerinnungsstörung bei Dysproteinämie.
Helv. med. Acta 5, 508 (1949)
- 55.) Voigt, A.E. und Frick, P.G.: Macroglobulinemia of Waldenström :
A review of the literatur and presentation of a case.
Ann int. Med. 44, 419 (1956)
- 56.) Waldenström, J.: Abnormal proteins in myeloma.
Advanc. int. Med. 5, 398 (1952)
- 57.) Waldenström, J.: A survey is given of the presente state of knowledge of macroglobulinemia.
6.Kongr. europ. Ges. Hämatol. Kopenhagen 1957
- 58.) Waldenström, J.: Zwei interessante Syndrome mit Hyperglobulinämie.
Schweiz. med. Wschr. 78, 927 (1948)
- 59.) Waldenström, J.: Incipient myelomatosis or "essential" hyperglobulinemia with fibrinogenopenia - a new syndrome ?
Acta med. scand. 117, 216 (1944)
- 60.) Weicker, B., Breddin, K. und Röttger, K.: Zur Problematik des Plasmocytoms.
Dtsch. med. Wschr. 81, Nr. 17, 655 (1956)
- 61.) Weise, H.J.: Zur Klinik der Waldenströmschen Krankheitssyndrome.
Med. Klinik, 56, Nr. 11, 426 (1961)
- 62.) Witte, S. : Fol. Hämatol., N.F., 1, 320 (1957)

Lebenslauf

Als Tochter des Berufsschuldirektors a. D. Walter Bartsch und seiner Ehefrau Hertha, geb. Trummnitz, wurde ich, Brigitte Ingrid Bartsch, am 10.12.1934 in Leipzig geboren. Ich wohnte danach in Groitzsch und besuchte dort die Grundschule. 1949 siedelte meine Mutter mit mir nach Frankfurt am Main zu meinem inzwischen aus der Kriegsgefangenschaft entlassenen Vater über. In Frankfurt besuchte ich das Herder-Realgymnasium und legte dort im März 1955 die Reifeprüfung ab. Anschließend studierte ich an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main Medizin. Im Oktober 1957 legte ich die ärztliche Vorprüfung und im März 1961 die ärztliche Prüfung ab. Vom 1. Mai 1961 bis Januar 1963 war ich mit einem Monat Unterbrechung im St. Elisabethenkrankenhaus in Frankfurt am Main und vom 1. Februar bis 31. Mai in Kreiskrankenhaus Gelnhausen als Medizinalassistentin tätig. Im Oktober 1962 sind meine Eltern von Frankfurt am Main nach Bad Vilbel umgezogen. Seit dieser Zeit wohne ich in Bad Vilbel, Erzweg 44 A.

Brigitte Bartsch

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer

- Prof. Dr. med. D. Starck
Prof. Dr. med. R. Ortmann
Prof. Dr. med. H. Frick
Prof. Dr. med. K. Greven
Prof. Dr. med. K. Felix
Prof. Dr. med. K. Wezler
Prof. Dr. med. W. Schroeder
Priv. Doz. Dr. med. R. K. Zahn
Prof. Dr. phil. M. Czerny
Prof. Dr. phil. Th. Wieland
Prof. Dr. phil. H. Giersberg
Prof. Dr. phil. C. Montfort
Prof. Dr. phil. nat. P. Royen
Prof. Dr. phil. nat. H. Dänzer
Prof. Dr. phil. nat. W. Ried
Prof. Dr. rer. nat. W. Halbsguth
Prof. Dr. rer. nat. P. Kramp
Prof. Dr. rer. nat. H. Müser
Prof. Dr. med. R. Geißendörfer
Prof. Dr. med. E. Ungeheuer
Prof. Dr. med. H. Kühne
Prof. Dr. med. F. Hoff
Prof. Dr. med. W. Schrade
Prof. Dr. med. A. Gebauer
Priv. Doz. Dr. med. R. Heintz
Prof. Dr. med. M. Gänslen
Prof. Dr. med. J. Jürgens
Priv. Doz. Dr. med. K. L. Radenbach
Priv. Doz. Dr. med. R. Altmann
Prof. Dr. med. W. Amelung
Priv. Doz. Dr. med. H. Martin
Priv. Doz. Dr. med. E. Wiedemann
Prof. Dr. med. K. Herzberg
Prof. Dr. med. P. Holtz
Prof. Dr. med. H. -J. Schümann
Prof. Dr. med. J. Zutt
Priv. Doz. Dr. med. R. Frowein
Priv. Doz. Dr. med. C. Kulenkampff
Prof. Dr. med. H. Schwab
Prof. Dr. med. P. Duus
Prof. Dr. med. W. Krücke
Priv. Doz. Dr. med. O. Schmith
Prof. Dr. med. H. Betke
Prof. Dr. med. H. Naujoks
Priv. Doz. Dr. med. L. Heller
Prof. Dr. med. A. Schwenzer
Prof. Dr. med. O. Gans
Prof. Dr. med. E. Güntz
Dr. med. E. Bruckschen
Prof. Dr. med. A. Lauche
Prof. Dr. med. G. Kahlau
Prof. Dr. med. W. Sandritter
Prof. Dr. med. K. Lennert
Priv. Doz. Dr. med. G. Kabelitz
Prof. Dr. med. F. Strnad
Priv. Doz. Dr. med. W. Hellriegel
Prof. Dr. med. R. Thiel
Priv. Doz. Dr. med. W. A. Lieb
Prof. Dr. med. F. Wiethold
Prof. Dr. med. dent. J. v. Reckow
Prof. Dr. med. H. Jantz
Prof. Dr. med. B. de Rudder
Prof. Dr. med. K. Weiße
Dr. med. G. Wilhelm
Prof. Dr. med. R. Mittermaier
Prof. Dr. med. H. -G. Boenninghaus
Prof. Dr. med., Dr. med. dent., Dr.
phil. W. Artelt
Prof. Dr. phil. nat., Dr. med. h. c.,
Dr. med. h. c. B. Rajewsky

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

GERINNUNGSSTÖRUNGEN UND ERHÖHTE BLUTVISKOSITÄT BEI PARAPROTEINÄMIE, POLYCYTHÄMIE UND POLYGLOBULINE

in der I. Medizinischen Klinik der Johann Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt am Main

unter Leitung von Priv. Doz. Dr. med. R. Heinecker

mit Unterstützung durch Dr. med. K. Breddin

ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wird nicht veröffentlicht.

Frankfurt am Main, den 15. August 1963

Brigitte Bartsch

